

DER EINFLUSS VON ADRENALIN AUF DAS VERHALTEN DES CELLULÄREN
CALCIUM WÄHREND DER K-DEPOLARISATION DES HERZMUSKELS VON
MEERSCHWEINCHEN

von

ROLF PRIGNITZ

1965.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. G. Kuschinsky)

DER EINFLUSS VON ADRENALIN AUF DAS VERHALTEN DES CELLULÄREN
CALCIUM WÄHREND DER K-DEPOLARISATION DES HERZMUSKELS VON
MEERSCHWEINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
ROLF PRIGNITZ
aus Köthen

Mainz 1965



Dekan:	Prof. Dr. G. Kortling
Referent:	Priv.Doiz.Dr.H. Reuter
Korreferent:	Prof. Dr. G. Kuschinsky

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.1965

Seit den Untersuchungen von RINGER 1883 ist bekannt, daß die Steigerung der extracellulären Calcium-Konzentration zu einer Verstärkung der Kontraktionskraft des isolierten Froschherzens führt. HEILBRUNN u. WIERCINSKI 1947 und SANDOW 1952 sahen auf Grund eigener Untersuchungen und Daten in der Literatur die Rolle der Ca-Ionen als Bindeglied bei der Kopplung zwischen dem Erregungsablauf an der äußeren Zellmembran und der Kontraktion der Myofibrillen an.

Am Froschherzen zeigte sich ein Antagonismus zwischen Ca- und Na-Ionen auf die Kontraktionskraft (WILLBRANDT u. KOLLER 1948). LÜTTGAU u. NIEDERGERKE 1958 fanden eine quantitative Beziehung zwischen der Größe der Kontraktion und dem Verhältnis von Ca- zu Na-Ionen in der extracellulären Flüssigkeit. Danach verhalten sich Ca- und Na-Ionen in ihrer Wirkung auf die Kontraktionskraft des Herzens antagonistisch und die Kontraktion ist eine Funktion des Quotienten $(Ca^{++})/(Na^{+})^2$. Die Gültigkeit dieser Abhängigkeit für das Säugetiermyocard bestätigte REITER 1963 in Versuchen an Meerschweinchenpapillarmuskeln.

LÜTTGAU u. NIEDERGERKE 1958 nahmen auf Grund ihrer Untersuchungen an, daß eine negativ geladene Ca^{++} -Verbindung (Ca^{++} -Träger) an der Zellmembran während der Depolarisation ins Zellinnere gelangt und dort auf noch unbekannte Weise die Kontraktion

auslöst. Neben Ca^{++} können danach auch Na^+ mit diesem Träger eine reversible Verbindung eingehen, diese dagegen ist inaktiv und bewirkt keine Kontraktion. Der genannte Träger soll nach seiner Verbindung mit Ca^{++} oder Na^+ noch eine negative Ladung besitzen, die ihn bei hohem Membranpotential (HODGKIN u. HOROWICZ 1960 und HODGKIN u. KEYNES 1957) an der Außenfläche festhält. Erst die Depolarisation, also die Erniedrigung des Membranpotentials, erleichtert dann die Trägerbewegung ins Zellinnere. Die Depolarisation ist offenbar die Voraussetzung für das Eindringen von Ca-Ionen aus dem Extracellulärraum bzw. am Herzen aus äußeren Schichten der Zellmembran zu den Myofibrillen, von denen aus dann der kontraktile Mechanismus in Gang gesetzt wird (HODGKIN u. KEYNES 1957, NIEDERGERKE 1959, BIANCHI u. SHANES 1959).

Für die Richtigkeit der Annahme von WINEGRAD 1961, daß während der Erregung oberflächlich an der Zellmembran sitzende Ca^{++} in das Zellinnere gelangen und dort zur Aktivierung des kontraktilen Systems führen, sprechen die Befunde von WINEGRAD u. SHANES 1962, HODITZ u. LÜLLMANN 1964, NIEDERGERKE 1963, GROSSMANN u. FURCHGOTT 1964. Die Autoren konnten übereinstimmend eine Steigerung des cellulären Ca-Umsatzes während der Erregung nachweisen. WEIDMANN 1959 erhöhte vor und während eines einzelnen Erregungsablaufes die Ca-Konzentration in perfundierten Schildkrötenherzen und fand in beiden Fällen eine Zunahme

der Kontraktionskraft. Aus diesen Ergebnissen zog er den Schluß, daß Ca -Ionen nicht nur mit dem Beginn der Depolarisation der Fasermembran, sondern während der ganzen Depolarisationszeit als Vermittler zwischen Erregung und Kontraktion dienen. REUTER 1965 stellte an Purkinjefasern von Schafs- und Kalbsherzen Strom-Spannungsbeziehungen auf. Auf Grund seiner dabei erhobenen Befunde nimmt er einen meßbaren Ca^{++} -Einstrom analog dem Na^{+} -Einstrom während der Erregung bei einem bestimmten Membranpotential an.

Die K-Kontraktur des Gewebes erwies sich nach übereinstimmenden Befunden am Skelettmuskel als abhängig von der äußeren Ca -Konzentration (BIANCHI u. SHANES 1959, HODGKIN u. HOROWICZ 1960, FRANK 1960, SCHAECHTLIN u. LÜTTGAU 1960, BRECHT, BARBEY, KUTSCHA, PAUSCHINGER 1961; BRECHT u. PAUSCHINGER 1962; BRECHT, KUTSCHA, PAUSCHINGER 1963). Diese Abhängigkeit zeigte sich am Herzmuskel ebenfalls (NIEDERGERKE 1956). In späteren Versuchen beobachtete NIEDERGERKE 1959 und 1963 am perfundierten Froschventrikel eine Mehraufnahme von Ca aus dem Perfusat, wenn die verwendete Ringerlösung Na -frei, oder wenn ihr zusätzlich KCl zugegeben war, und damit die erregbare Membran bei konstanter Na -Konzentration depolarisiert wurde. EHMER, LÜLLMANN und WOLLERT untersuchten am Herzmuskel von Meerschweinchen das Verhalten des cellulären Calcium unter Depolarisation mit Kalium. Sie ersetzten das in ihrer Tyrodelösung enthaltene NaCl isotonisch

durch KCl, so daß eine extracelluläre K-Konzentration von 137 mM resultierte. Unter diesen Bedingungen fanden sie keinen Einfluß auf die ^{45}Ca -Aufnahme und den cellulären Ca-Gehalt durch die Depolarisation.

GROSSMANN u. FURCHGOTT 1964 beschrieben eine starke Beschleunigung der Markierbarkeit des cellulären Calcium von Meerschweinchenvorhöfen während 5 min dauernder Einwirkung von Noradrenalin. REUTER 1964 u. 1965 fand bei Erniedrigung der extracellulären Ca-Konzentration auf ein Viertel des normalerweise in der Tyrodelösung enthaltenen Calcium einen deutlichen Zusammenhang zwischen der positiv inotropen Wirkung von Adrenalin am Herzen und der Erhöhung des Ca-Umsatzes durch die Zellmembran.

ANTONI, ENGSTFELD u. FLECKENSTEIN 1961 berichteten über eine Restitution der Erregungsfortleitung und Kontraktionskraft des K^+ -gelähmten Säugetiermyocards durch Adrenalin. Sie nehmen als Ursache dieses Befundes eine Steigerung des Na-Gradienten durch Stimulation des aktiven Kationen-Transportes an. WEATHERALL u. WALKER 1964 fanden an linken Herzohren von Kaninchen in Tyrodelösung mit einem K-Gehalt von 15 bis 20 mM eine Wiederherstellung der Kontraktionskraft, wenn sie der Badlösung Adrenalin oder CaCl_2 zusetzten.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, welchen Einfluß Adrenalin auf das Verhalten des cellu-

lären Calcium an K-depolarisierten linken Herzohren von Meerschweinchen hat.

Dabei wurde die K-Depolarisation mit zwei verschiedenen K-Konzentrationen (137 mM und 30 mM) erzeugt.

Methoden:

I. Allgemeines

1. Präparation: Alle Versuche wurden an isolierten linken Herzohren von Meerschweinchen durchgeführt.

Die Tiere (280 bis 360 g) wurden durch Genickschlag getötet und sofort aus den Carotiden entblutet. Nach rascher Öffnung des Thorax wurde das Herz herausgenommen und bei Zimmertemperatur in Carbogendurchperlte Tyrodelösung gebracht. Die Vorhöfe wurden an der Vorhofs-Kammergrenze von den Ventrikeln abpräpariert. Von den isolierten Vorhöfen wurde das linke Herzohr abgetrennt und vollständig von anhängendem Bindegewebe und Gefäßen befreit.

2. Allgemeine Versuchsbedingungen, Lösungen, Substanzen:

Die Versuche wurden (sofern nicht anders beschrieben) an elektrisch gereizten linken Herzohren durchgeführt.

Die Reizung erfolgte konstant mit Rechteckimpulsen (160 oder 60 Impulse/min) bei einer Impulsdauer von 1,0 msec.

Die verwendete Tyrodelösung hatte folgende Zusammen-

setzung: 8,0 g NaCl; 0,2 g KCl (= 2,68 mM); 0,2 g CaCl₂;

0,1 g MgCl₂; 1,0 g NaHCO₃; 0,05 g NaHPO₄; 1,0 g Glucose;

Aqua dest. ad 1000,0 ml. In einem Teil der Versuche wur-

de das in der Tyrodelösung enthaltene NaCl isotonisch

durch KCl ersetzt, so daß eine K-Konzentration von 137 mM

resultierte. In anderen Versuchen erhöhten wir die K-Konzentration nur durch Zusatz von KCl auf 30 mM.

Die Adrenalin-Konzentrationen (1×10^{-5} und 5×10^{-6} g/ml) wurden auf die Adrenalinbase bezogen (Suprarenin bitartaric. cryst., Farbwerke Hoechst).

II. Mechanogramme

1. Registriertechnik: Die isolierten linken Herzohren wurden in Plexiglasbädern aufgehängt, in denen ein rascher Wechsel von einer Kontroll- auf eine Versuchslösung möglich war. Die Registrierung der Kontraktionen erfolgte bei konstanter Vorspannung (1,0 bzw. 0,75 g) isometrisch mittels Dehnungsmeßstreifen (Grass TF 3-4 V) nach Verstärkung auf einen Direktschreiber (Hellige, Helco-Scriptor oder Sanborn, Model 296).

2. Versuchsbedingungen: Nach der Präparation wurden die linken Herzohren an zwei gegenüberliegenden Ecken mit Zwirnfäden angeschlungen. Eine Schlinge diente zur Befestigung zwischen zwei Reizelektroden, der andere Faden war an dem Dehnungsmeßstreifen befestigt. Die Organbäder wurden mittels eines Umlaufthermostaten auf einer Temperatur von 30 bis 32 Grad C gehalten.

3. Auswertung der Mechanogramme: Bei der Auswertung der Mechanogramme interessierte der zeitliche Verlauf der Änderung der Kontraktionskraft des Vorhofspräparates.

Die Kontraktionskraft in der Kontrollperiode wurde gleich 100 gesetzt. Nach Wechsel auf die Versuchslösung wurde im Abstand von 5 min die Veränderung der Kontraktionskraft ausgemessen und als Prozent der Kontraktionskraft in der Kontrollperiode ausgedrückt.

Ferner werteten wir den Rückgang der K-Kontraktur nach Wechsel auf eine Kontrolllösung aus. Das Ausmaß der Kontraktur nach 30minütigem Verweilen in der Badlösung mit erhöhtem K-Gehalt wurde als Bezugsgröße gewählt und der prozentuale Abfall nach Wiedereinbringen der Präparate in normale Tyrodelösung während 15 min errechnet.

III. Messung des Ca-Umsatzes

Für diese Versuche wurde radioaktives Calcium (^{45}Ca) verwendet. Dieses wurde als Chlorid in Lösung bezogen aus dem Radiochemical Centre Amersham, England. Die von uns verwendete Stammlösung enthielt nach Verdünnung eine Aktivität von 0,06 mc/ml.

A. ^{45}Ca -Aufnahme

1. Versuchsbedingungen: Nach 15 min Äquilibrationzeit in normaler inaktiver Tyrodelösung wurden die Vorhöfe für verschieden lange Zeiten (2, 5, 10 und 15 min bzw. 5, 10, 20, 30 min) in ^{45}Ca -haltige Tyrode-

lösung (1,0 ml der radioaktiven Stammlösung auf 500 ml Tyrodelösung) mit und ohne Adrenalinzusatz gebracht.

2. Aufarbeitung des Gewebes, Meßmethoden: Die linken Herzohren wurden nach der oben beschriebenen Methode präpariert, dann mit zwei gegenüberliegenden Fäden im größten Querdurchmesser des Präparates fixiert. An den einen Faden wurde zur konstanten Belastung ein Metallgewicht (0,5 g) befestigt, der andere diente zum Befestigen des Präparates in den Organbädern. Vom Töten der Tiere bis zum Einbringen der Herzohren in das Bad vergingen nicht mehr als 4 bis 5 min. Die Organbäder bestanden aus 2 l fassenden Gläsern die 0,5 l Tyrodelösung enthielten. Die Temperatur dieser Lösung konnte mit einem Thermostaten konstant gehalten werden. Durch eine Glasfritte wurde Carbogen in das Bad geleitet. Die Reizelektrode, in Form einer Reizbank bestanden aus horizontal angeordneten Platinstiften von 10 cm Länge, die zur Führung in Plexiglas eingelassen waren. Der Abstand der Elektroden betrug etwa 0,5 cm, so daß die Herzohren samt anhängendem Gewicht leicht zwischen sie gehängt werden konnten.

Die Reizfrequenz betrug 160 bzw. 60 Impulse/min bei einer Reizdauer von 1,0 msec.

Jedes der beschriebenen Organbäder konnte gleichzeitig 10 bis 12 Herzohren aufnehmen. Es wurden jeweils

verschiedene Bäder hintereinandergeschaltet und die Vorhöfe einfach von einem Bad zum anderen übertragen. Jeder Versuch begann mit einer einheitlichen Äquilibrationierungsphase von 15 min in normaler Tyrodelösung, dann kamen die Vorhöfe in eine ^{45}Ca -haltige Lösung, in der sie verschieden lange Zeiten verweilten. Bei "Aufladeversuchen" (Bestimmung der ^{45}Ca -Aufnahme) wurden die Muskel anschließend direkt aus der radioaktiven Tyrodelösung entnommen und aufgearbeitet. Die beschriebene Versuchsanordnung ermöglichte laufende Präparation und entsprechende Behandlung der Präparate.

Nach Herausnahme der Herzohren aus dem aktiven Bad wurden die Fäden sorgfältig abgeschnitten, dann die Präparate zwischen Ca-armen Blaubandfilter (Nr. 589) gelegt, für 90 sec nach einem standardisierten Verfahren abgepreßt und anschließend das Feuchtgewicht bestimmt. Die Aufarbeitung der Proben erfolgte mit Hilfe eines Gemisches aus Perchlorsäure und rauchender Salpetersäure im Verhältnis 1 : 1. Mit 0,2 ml dieses Veraschungsgemisches wurden die Proben versetzt und in einem Aluminiumblock bei langsam steigender Temperatur (bis 360 Grad C) innerhalb von 3 Std. verascht. Der Trockenrückstand wurde in 0,2 ml n/10 HCl aufgelöst und mit 2,2 ml Äthanol p.a. aufgefüllt. 0,5 ml des so behandelten Veraschungsgemisches wurden für die Aktivitätsbestimmung verwendet, der

Rest wurde vorsichtig über Nacht eingedampft und nach erneutem Auflösen mit 0,5 ml n/10 HCl zur Ca-Konzentrationsbestimmung benutzt. Die Aktivitätsbestimmung erfolgte mit einem Flüssigkeitsscintillationsspektrometer (Fa. EKCO, Model N 610 A). Als Scintillator diente 2,5-Diphenyloxazol (PPO), gelöst in Toluol und Dioxan (3 mg PPO in 1000 ml Toluol und 1000 ml Dioxan). Jeweils 8 ml dieses Gemisches und 1,0 ml Äthanol p.a. wurden in entsprechende Kunststoffmeßgefäße gefüllt und dazu die erwähnten 0,5 ml des aufgelösten Veraschungsrückstandes gegeben. Die Aufarbeitung der Proben erfolgte in Anlehnung an die von HODITZ u. LÜLLMANN beschriebene Methode.

3. Auswertung der Versuche: Bei der Aktivitätsbestimmung wurden jeweils die Impulse innerhalb von 5 min gemessen und dann auf Impulse/min (ipm) umgerechnet, die darauf auf das Feuchtgewicht der Präparate (Aktivität des Gewebes) oder auf den Ca-Gehalt im Gewebe (spezifische Aktivität) bezogen wurden. Um die Werte verschiedener Versuche vergleichen zu können, wurde als Bezugsgröße für die Aktivität eine Standardtyrodelösung mit einer theoretischen Aktivität von 10 000 Impulsen/min/0,1 ml angenommen. Die in den einzelnen Versuchen gemessenen Aktivitäten wurden mittels eines Faktors entsprechend korrigiert. Um die Geschwindigkeit, mit der das ^{45}Ca in der Zelle austauscht noch besser darzustellen, wurde in einem Teil der Versuche

die intracelluläre spezifische Aktivität errechnet. Der Anteil des cellullären Calcium, der pro Zeiteinheit markiert wird, dient als Maß für die Geschwindigkeit, mit der extracelluläres mit cellullärem Calcium austauscht. Die intracelluläre spezifische Aktivität errechnet sich aus den experimentell gewonnenen Werten als prozentuales Verhältnis der spezifischen Aktivität des intracellulären Calcium zur spezifischen Aktivität der Tyrodelösung:

$$\left(\frac{\text{spezifische Aktivität des intracellulären Calcium}}{\text{spezifische Aktivität der Tyrodelösung}} \right)$$

Bei der Berechnung ist der Extracellulärraum mit 30 ml/100 g Vorhofsgewebe angenommen (GOODFORD u. LÜLLMANN 1962; BAUER, LÜLLMANN u. RICHTER 1962). Nach Untersuchungen von REUTER 1965 verändert sich der Extracellulärraum von Meerschweinchenvorhöfen, berechnet als Inulinraum unter der Einwirkung von Adrenalin nicht.

B. ^{45}Ca -Abgabe

1. Versuchsbedingungen: Die Meerschweinchenvorhöfe wurden in einer ^{45}Ca -haltigen Tyrodelösung (2,0 ml der radioaktiven Stammlösung auf 500 ml Tyrodelösung) einheitlich 30 bzw. 60 min lang "aufgeladen". Nach dieser Zeit wurden sie in eine inaktive Tyrodelösung mit oder ohne Adrenalinzusatz (1×10^{-5} bzw. 5×10^{-6} g/ml) umgehängt. Dieser inaktiven Lösung wurden die Präparate zu verschiedenen Zeiten entnommen und nach der be-

schriebenen Methode aufgearbeitet.

2. Auswertung der Versuche: Die korrigierten Aktivitätswerte im Gewebe (Ipm/100 mg Feuchtgewicht) und die spezifische Aktivität des Gewebes (Ipm/0,1 μ Äq Ca) wurden in derselben Weise berechnet, wie es für die Aufladeexperimente angegeben wurde. Dargestellt in den Abbildungen wurden die korrigierten Werte während der Entladeperiode in Prozent der jeweiligen Ausgangs-Aktivität (=Aktivität nach 30 bzw. 60 min Aufladezeit).

IV. Bestimmung der Ca-Konzentration im Gewebe

Zur Ca-Bestimmung im Gewebe wurden 2 ml des gelösten Veraschungsrückstandes (s. Abschnitt III, A, 2) in eine vier ml fassende Fluoreszenzküvette gegeben. Zu der Probe wurden 0,1 ml eines Indikatorgemisches (0,2% Calcein in 0,25 m NaOH) und 0,5 ml 3 m NaOH zupipettiert. Dabei bildet sich ein Ca-Calcein-Komplex, der eine starke Fluoreszenz zeigt. Die Lösung wurde in einem Fluoreszenzansatz zu dem Beckman-Spektralphotometer DU durch Dauerinfusion einer 0,002 m Komplexon-Lösung (Na-Salz der Äthylendiamintetraessigsäure) titriert. Dabei wurde der Küvetteninhalt laufend umgerührt. Die Titrationskurve wurde auf einen Direktschreiber (Kipp-Mikrograph), der an das Nullanzeigegerät des Spektralphotometers angeschlossen war, aufgezeichnet. Bei der Auswertung der Kurven

wurden Leerwerte und Ca-Standardwerte für die Berechnung der Ca-Konzentrationen im Gewebe berücksichtigt (Einzelheiten der Methode s. KLAUS 1962).

Die erhaltenen Werte wurden auf das Feuchtgewicht der Präparate bezogen und in $\mu\text{Äq Ca}/100 \text{ mg}$ Feuchtgewicht ausgedrückt.

V. Statistische Auswertung der Versuche

Aus den Einzelwerten einer Versuchsgruppe wurde der Mittelwert mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes ($\bar{x}$ und $s_{\bar{x}}$) errechnet. Zur Sicherung der Unterschiede zwischen zwei vergleichbaren Mittelwerten wurde der t-Test nach STUDENT durchgeführt. Bei gesicherten Unterschieden wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) jeweils angegeben.

In einigen Fällen ergaben innerhalb der Untersuchungsreihe die Mittelwerts-Vergleiche zu einzelnen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede. Die Tatsache, daß zu allen Zeitpunkten in diesen Versuchen aber gleichsinnige Unterschiede zwischen den Mittelwerten vorlagen, veranlaßte uns zu einer weitergehenden Auswertung der gegebenen Informationen durch einen zusammenfassenden Vergleich in Form einer Varianzanalyse.

Diese Analyse war möglich, da zu allen Zeitpunkten jeweils andere Tiere verwendet wurden; die Versuchser-

gebnisse also in der zeitlichen Reihenfolge unabhängig voneinander waren. Durch die doppelte Varianzanalyse nach FISHER wurden die Varianzen ermittelt, die auf die bekannten Faktoren, Zeitpunkte der Untersuchung und Behandlung, die Wechselwirkung zwischen beiden und auf die unkontrollierbaren Faktoren zu beziehen waren. Die letztere Varianz wird häufig als "Versuchsfehler" bezeichnet.

Durch Vergleich der auf die Behandlungen zurückzuführenden Varianz mit der Restvarianz ("Versuchsfehler") durch einen F-Test wurde geprüft, ob die Behandlungen signifikante Wirkungen ergaben. Die Ergebnisse der Varianzanalysen sind tabellarisch zusammengefaßt. Signifikante F-Werte finden sich in den Tabellen unterstrichen, daneben ist die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) angegeben. Auf eine Prüfung des Zeitfaktors wurde verzichtet, da ohnehin signifikante Unterschiede aus den Kurven ersichtlich sind.

Die Varianzanalysen wurden mit freundlicher Unterstützung von Herrn Dr. Horbach, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz im Rechenzentrum in Darmstadt durchgeführt.

Ergebnisse

I. Mechanogramm

A. Versuche mit einer extracellulären K-Konzentration von 137 mM

In einer Tyrodelösung mit einem auf 137 mM erhöhten K-Gehalt, tritt bei den elektrisch gereizten Vorhöfen (160 Impulse/min) innerhalb von 10 bis 20 sec eine Kontraktur auf (Abb. 1), die zum größten Teil reversibel ist, wenn man sie nicht länger als 30 min bestehen läßt (EHMER, LÜLLMANN u. WOLLERT 1965).

1. Rückgang der K-Kontraktur: Nach einer einheitlichen Äquilibrierungsphase in Kontrolllösung wurden die Präparate für die Dauer von 30 min in die K-reiche Tyrodelösung umgehängt unter Adrenalin und Kontrollbedingungen. Dabei zeigte sich kein Einfluß des Adrenalins auf die Höhe der Kontraktur. Anschließend wurden die Präparate rasch in normale Tyrodelösung überführt. Der Abfall der K-Kontraktur (Abb. 1) wurde zu verschiedenen Zeiten beobachtet, dabei die Höhe der Kontraktur nach 30 min Verweilen in dem K-reichen Milieu gleich 100 gesetzt und der Abfall in Prozent dieses Ausgangswertes dargestellt (Abb. 2). Adrenalin hatte auf den Rückgang der K-Kontraktur keinen statistisch zu sichernden Einfluß, obwohl immerhin bemerkenswert ist, daß die

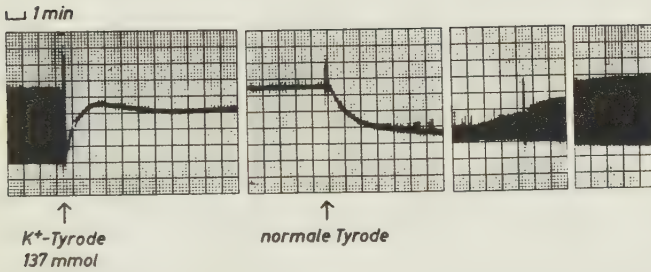


Abb. 1

Entwicklung einer Kontraktur an einem linken Herzhohr von Meerschweinchen nach Erhöhung der extracellulären K-Konzentration von 2,68 mM auf 137 mM.

Nach 30 min dauernder Einwirkung der K-reichen Versuchslösung wurde das Präparat in normale Tyrodelösung gebracht. Die Kontraktur bildete sich dann zurück, es kam zur Restitution der Kontraktionskraft.

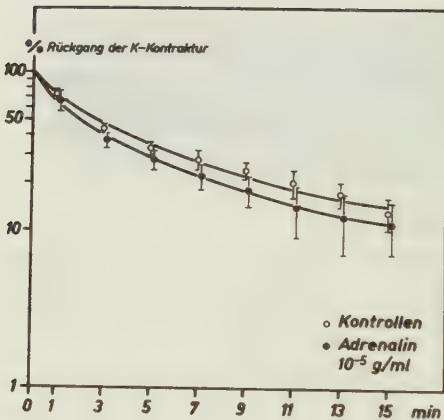


Abb. 2

Rückgang der K-Kontraktur innerhalb 15 min in Tyrodelösung mit normalem K-Gehalt, nachdem die linken Herzohren von Meerschweinchen vorher 30 min unter Adrenalineinwirkung (1×10^{-5} g/ml) und unter Kontrollbedingungen in Tyrodelösung mit einer K-Konzentration von 137 mM depolarisiert wurden. Der Abfall der Kontraktur ist in Prozent des Ausgangswertes (Kontrakturnhöhe nach 30 min dauernder Depolarisation) dargestellt.

Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: bei den unter Adrenalineinwirkung stehenden Präparaten 8, bei den Kontrollen 13. Halblogarithmische Darstellung.

Werte für die mit Adrenalin behandelten Präparate alle unter denen der Kontrollen lagen. Außerdem zeigte sich sowohl unter Adrenalineinwirkung, als auch unter Kontrollbedingungen ein leichter Kontrakturnrückstand von etwa 10%, der auch bei weiterem Aufenthalt der Herzohren in der Kontrolllösung nicht zurückging.

2. Kontraktionsamplituden: Nach etwa 15minütigem Verweilen der Herzohren in der Kontrolllösung folgten die Präparate schnell wieder der elektrischen Reizung (Abb. 1), die mit Adrenalin behandelten etwas eher als die Kontrollen. Die Kontraktionsamplituden wurden zu verschiedenen Zeiten (15, 20, 25 und 30 min) ausgewertet und der Anstieg in Prozent des Ausgangswertes während der Äquilibrierungsphase berechnet. Das Ergebnis zeigt Tab. 1: Die mit Adrenalin behandelten Vorhöfe haben gegenüber den Kontrollen nach 15, 20, 25 und 30 min signifikant größere Kontraktionsamplituden. Um auszuschließen, daß dieser Effekt Folge eines ungenügenden Ausspülens von Adrenalin ist, d.h., nicht nur auf die Wirkung von Adrenalin während der K-Depolarisation beruht, erhielt eine Gruppe von Meerschweinchen 24 Std. vor Versuchsbeginn Reserpin (3 mg/kg i.p.). Tab. 1 zeigt, daß nach Reserpinvorbehandlung die Kontraktionsamplituden unter Adrenalineinwirkung nicht größer waren als unter Kontrollbedingungen. Reserpin selbst führte nicht zu einer Beeinträchtigung der Kontraktkraft. Die direkte Adrenalin-Bestimmung, die

Einwirkungszeit (min)	Kontraktionsamplituden in Prozent der Ausgangswerte	
	Kontrollen	Adrenalin (1×10^{-5} g/ml)
		Reserpin (3mg/kg i.p.) Adrenalin (1×10^{-5} g/ml)

15	35,1 $\pm$ 5,4 % (13)	84,5 $\pm$ 7,6 % (8)	49,1 $\pm$ 5,0 % (15)
20	61,6 $\pm$ 4,4 % (13)	86,0 $\pm$ 6,0 % (8)	64,6 $\pm$ 4,1 % (15)
25	67,2 $\pm$ 2,8 % (13)	87,0 $\pm$ 6,3 % (8)	68,1 $\pm$ 4,1 % (15)
30	69,0 $\pm$ 2,7 % (13)	90,9 $\pm$ 4,9 % (8)	70,4 $\pm$ 4,1 % (15)

Tab. 1

Veränderung der Kontraktionsamplituden in Prozent des Ausgangswertes während der Äquilibrationphase in zeitlicher Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der linken Herzohren von Meerschweinchen in normaler Tyrodelösung.

Alle drei Gruppen wurden vorher 30 min mit und ohne Adrenalin (1×10^{-5} g/ml) in K-reicher Tyrodelösung vorbehandelt. In der dritten Gruppe sind entsprechende Werte für Vorhöfe von Meerschweinchen, die 24 Std. vor Versuchsbeginn Reserpin (3 mg/kg i.p.) erhielten, aufgeführt. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. In Klammern geben die Zahl der Einzelwerte an.

freundlicherweise von Herrn Privatdozent Dr. Muscholtz fluorometrisch (Methode s. LINDMAR u. MUSCHOLL 1964) durchgeführt wurde, ergab bei den während der Depolarisation mit Adrenalin behandelten Vorhöfen nach 30 min Aufenthalt in der Kontrolllösung einen 30fach höheren Adrenalingehalt. 4 Herzohren zeigten unter diesen Bedingungen einen Adrenalingehalt von $1,02 \mu\text{Äq/g}$ Herzgewicht, gegenüber $0,03 \mu\text{Äq/g}$ Herzgewicht bei den Kontrollen. Dabei war die Gesamtmenge der Amine (Adrenalin und Noradrenalin) nicht verändert.

B. Versuche mit einer extracellulären K-Konzentration von 30 mM

1. Kontraktionsamplituden: Durch eine Tyrodelösung mit einem auf 30 mM erhöhtem K-Gehalt wird die Kontraktionskraft der elektrisch gereizten Präparate (60 Impulse/min) innerhalb von 1-2 min bis zur völligen Lähmung abgeschwächt. Diese Lähmung läßt sich durch Zusetzen von Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) zu der K-reichen Tyrodelösung schlagartig aufheben. Die Kontraktionsamplituden werden dabei sogar um etwa 25% über das Ausgangsniveau gesteigert (Tab. 2). Bei Wechsel von der K-reichen auf normale Tyrodelösung folgen die Präparate ebenfalls schnell wieder der Reizung. Sie erreichen jedoch, bezüglich ihrer Kontraktionskraft nach 5, 10 und 15 min nur etwa 70% des Ausgangswertes während der Äquilibrationphase (Tab. 2).

Einwirkungs- zeit (min)	Kontraktionsamplituden in Prozent des Ausgangswertes	
	normale Tyrode	K-Tyrode + Adrenalin
5	72,0 $\pm$ 5,9 % (8)	126,4 $\pm$ 10,5 % (8)
10	69,0 $\pm$ 4,0 % (8)	123,5 $\pm$ 12,0 % (8)
15	70,0 $\pm$ 3,6 % (8)	124,0 $\pm$ 12,4 % (8)

Tab. 2

Verhalten der Kontraktionsamplituden linker Herzohren von Meerschweinchen unter der Einwirkung von Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) in K-Tyrodellösung (K-Gehalt = 30 mM) und unter Kontrollbedingungen in normaler Tyrodellösung. Beide Gruppen wurden vorher 15 min in der K-reichen Versuchslösung depolarisiert. Die Kontraktionsamplituden wurden in Prozent des Ausgangswertes berechnet. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. In Klammern die Zahl der Einzelwerte.

II. Calcium-Umsatz

A. Versuche mit einer extracellulären K-Konzentration von 137 mM

1. ^{45}Ca -Aufnahme

Die elektrisch gereizten Präparate (160 Impulse/min) wurden verschieden lange Zeiten in ^{45}Ca -haltiger Tyrodellösung mit einem K-Gehalt von 137 mM ohne und unter der Einwirkung von Adrenalin (1×10^{-5} g/ml) "aufgeladen" und anschließend nach der beschriebenen Methode aufgearbeitet. Abb. 3 zeigt die ^{45}Ca -Aufnahme

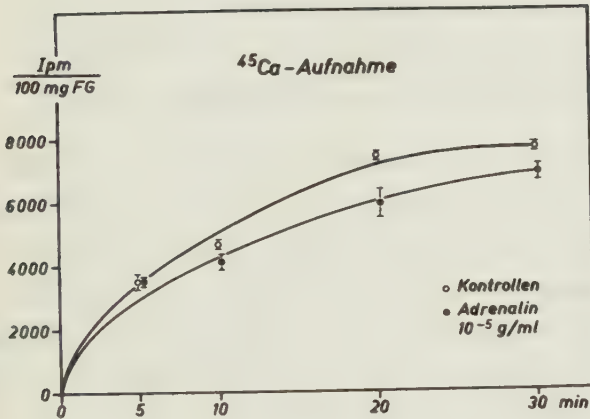


Abb. 3

^{45}Ca -Aufnahme in K-depolarisierte ($\text{K}^+ = 137 \text{ mM}$) linke Herzhöhlen von Meerschweinchen unter der Einwirkung von Adrenalin ($1 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$) und unter Kontrollbedingungen. Ordinate: aufgenommene Aktivität, bezogen auf das Feuchtgewicht der Vorhöfe ($\frac{\text{Ipm}}{100 \text{ mg FG}}$).

Auf der Abszisse ist die Aufenthaltsdauer der Präparate in der ^{45}Ca -haltigen Tyrodelösung aufgetragen. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte für jeden Punkt : 18 bis 20.

unter diesen Bedingungen: Unter Adrenalin kommt es zu einer leichten Hemmung der Aufnahmegeschwindigkeit. Da die Präparate dabei einen leichten Ca-Nettoverlust erfahren (Tab. 4), ist die spezifische Aktivität des Gewebes beider Gruppen nicht unterschieden (Tab. 5).

Die statistische Auswertung der Versuche zeigt bei dem paarweisen Mittelwerts-Vergleich keine signifikanten Unterschiede, dagegen findet man bei einem zusammenfassenden Vergleich aller Werte mit der doppelten Varianzanalyse unter den genannten Bedingungen eine Hemmung der ^{45}Ca -Aufnahmegeschwindigkeit unter Adrenalin mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (Tab. 3).

Faktor	Freiheits- grad	mittl. Abweichungs- quadrate	F	p
Zeit	3	106747277.00000		
Behandlung	1	16149471.50000	5,705	0,05
Wechselwirkung	3	3709970.65625	1,311	
Restvarianz	128	2830516.84375		
Gesamtvarianz	135			

Tab. 3

Ergebnis der Varianzanalyse für die Einzelwerte der ^{45}Ca -Aufnahme, bezogen auf das Feuchtgewicht.

Aufladedauer (min)	Calcium-Konzentration im Gewebe			
	Kontrollen	Adrenalin (1×10^{-5} g/ml)		
5	$0,41 \pm 0,02$ (18)	$0,39 \pm 0,03$	(20)	n.s.
10	$0,40 \pm 0,03$ (18)	$0,36 \pm 0,02$	(20)	n.s.
20	$0,39 \pm 0,01$ (17)	$0,36 \pm 0,02$	(20)	n.s.
30	$0,46 \pm 0,02$ (18)	$0,40 \pm 0,02$	(20)	n.s.

Tab. 4

Ca⁺⁺-Konzentrationen im Gewebe in $\mu\text{Äq Ca}/100 \text{ mg}$ Feuchtgewicht, bei verschiedenen langen Aufenthalten der Präparate in ⁴⁵Ca-haltiger Tyrodelösung (K⁺-Konzentration = 137 mM) unter der Einwirkung von Adrenalin (1×10^{-5}) und unter Kontrollbedingungen. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Zahl der Einzelwerte (n.s. = nicht signifikant).

Aufladedauer (min)	Impulse/min/0,1 $\mu\text{Äq}$ Calcium				
	Kontrollen		Adrenalin (1×10^{-5} g/ml)		
5	920 $\pm$ 95	(17)	957 $\pm$ 60	(20)	n.s.
10	1257 $\pm$ 149	(18)	1161 $\pm$ 91	(20)	n.s.
20	1980 $\pm$ 158	(17)	1734 $\pm$ 186	(20)	n.s.
30	1654 $\pm$ 74	(18)	1698 $\pm$ 71	(20)	n.s.

Tab. 5

^{45}Ca -Aufnahme in linke Herzohren von Meerschweinchen unter Adrenalin (1×10^{-5} g/ml) und unter Kontrollbedingungen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Präparate in ^{45}Ca -haltiger Tyrodelösung (K^+ -Konzentration = 137 mM). Die aufgenommene Aktivität ist bezogen auf die Ca^{++} -Konzentration des Gewebes ($\frac{I_{\text{pm}}}{0,1 \mu\text{Äq Ca}}$) = spezifische Aktivität. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der Einzelwerte an (n.s. = nicht signifikant).

2. ^{45}Ca -Abgabe

Zur Messung der ^{45}Ca -Abgabe wurden die Präparate einheitlich 30 min lang in ^{45}Ca -haltiger Tyrodelösung (K-Gehalt: 137 mM) "aufgeladen", anschließend für verschieden lange Zeiten in inaktive Kontrollösung überführt. Während der K-Depolarisation stand die Versuchsgruppe unter dem Einfluß von Adrenalin (1×10^{-5} g/ml). Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, kommt es bei den mit Adrenalin behandelten Herzohren zu einer Hemmung der ^{45}Ca -Abgabe. Die Berechnung der spezifischen Aktivität ergibt ein ähnliches Bild (Abb. 5).

Der paarweise Mittelwerts-Vergleich zeigt, zwischen den beiden Gruppen nur einen signifikanten Unterschied ($P = 0,05$) nach 30 min "Entladedauer" bei der ^{45}Ca -Abgabe, bezogen auf das Feuchtgewicht der Präparate. Wegen des unterschiedlichen Kurvenverlaufs wurden wieder Varianzanalysen durchgeführt, die eindeutig eine Hemmung der ^{45}Ca -Abgabegeschwindigkeit unter Adrenalin beweisen (Tab. 6 und 7).

8. Versuche bei einer extracellulären K-Konzentration von 30 mM

1. ^{45}Ca -Aufnahme

Es wurde zunächst das Verhalten des cellulären Calcium ruhender linker Herzohren von Meerschweinchen in Tyrodelösungen mit unterschiedlichem K-Gehalt unter-

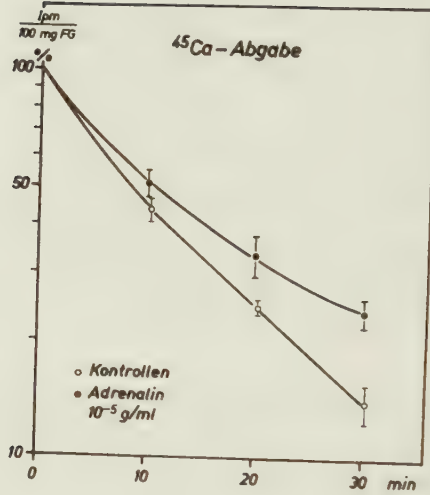


Abb. 4

^{45}Ca -Abgabe aus linken Herzohren von Meerschweinchen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Präparate in inaktiver Tyrodelösung nach 30 min dauerndem Aufenthalt in ^{45}Ca -haltiger Badlösung (K-Gehalt = 137 mM) unter Adrenalineinwirkung und unter Kontrollbedingungen. Auf der Ordinate: Impulse/min, bezogen auf das Feuchtgewicht der Präparate ($\frac{\text{Ipm}}{100 \text{ mg FG}}$) in Prozent des Ausgangswertes an cellulären Impulsen nach 30 min Aufladedauer. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 6 bis 8. Halblogarithmische Darstellung.

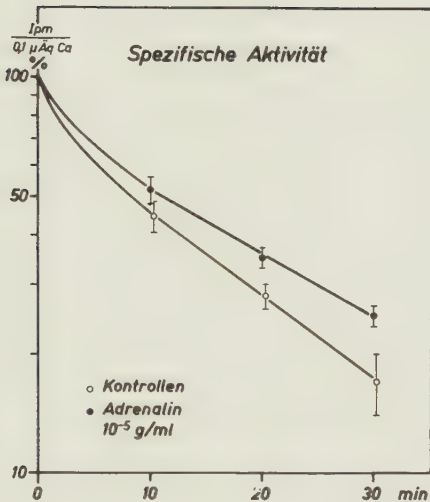


Abb. 5

^{45}Ca -Abgabe aus linken Herzohren von Meerschweinchen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Präparate in inaktiver Tyrodelösung nach 30 min dauerndem Aufenthalt in ^{45}Ca -haltiger Badlösung (K-Gehalt = 137 mM) unter Adrenalineinwirkung und unter Kontrollbedingungen. Ordinate: Impulse/min bezogen auf den Ca-Gehalt des Gewebes ($\frac{I_{\text{pm}}}{0,1 \mu\text{Aq Ca}}$) (= spezifische Aktivität) in Prozent des Ausgangswertes der spezifischen Aktivität nach 30 min Aufladedauer. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 6 bis 8. Halblogarithmische Darstellung.

Faktor	Freiheits- grad	mittl. Ab- weichungs- quadrate	F	p
Zeit	2	2657.62561		
Behandlung	1	630.84693	<u>11,141</u>	0,01
Wechselwirkung	2	8.43695	<1	
Restvarianz	30	56.62316		
Gesamtvarianz	35			

Tab. 6

Ergebnis der Varianzanalyse für die Einzelwerte der ⁴⁵Ca-Abgabe, bezogen auf das Feuchtgewicht (s. Text).

Faktor	Freiheits- grad	mittl. Ab- weichungs- quadrate	F	p
Zeit	2	2184.66681		
Behandlung	1	592.11107	<u>7,745</u>	0,01
Wechselwirkung	2	1.00183	<1	
Restvarianz	30	76.45455		
Gesamtvarianz	35			

Tab. 7

Varianzanalyse für die Einzelwerte der spezifischen Aktivität (s. Text).

sucht. Die Vorhöfe kamen nach einer 15 min dauernden einheitlichen Äquilibrierungszeit in normaler Tyrodelösung für verschieden lange Zeiten (2, 5, 10, 15 min) in ^{45}Ca -haltige Tyrodelösung mit einer K-Konzentration von 2,7 und 30 mM.

Unter den genannten Bedingungen zeigte sich bei 30 mM K^+ in der Versuchslösung, gegenüber 2,7 mM kein Unterschied in der ^{45}Ca -Aufnahme (Abb. 6). Weiterhin änderte sich während der "Aufladezeit" die Ca-Konzentration des Gewebes nicht (Tab. 8). Die Ca-Konzentrationen im Gewebe zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden der Berechnung der spezifischen Aktivität zugrunde gelegt. Die spezifische Aktivität wurde ausgedrückt in Impulsen/min $0,1 \mu\text{Äq Ca}$ und ist in Abb. 7 dargestellt. Sie erwies sich bei den untersuchten K-Konzentrationen als gleich.

Weiterhin wurde die Wirkung von Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) auf den cellulären Ca-Umsatz K-depolarisierter ($\text{K}^+ = 30 \text{ mM}$) Herzohren untersucht.

Die elektrisch gereizten Präparate kamen nach der Äquilibrierungsphase zunächst für die Dauer von 15 min in inaktive K-Tyrodelösung, danach wurden sie verschieden lange Zeiten (2, 5, 10, 15 min) in ^{45}Ca -haltiger K-Tyrodelösung "aufgeladen".

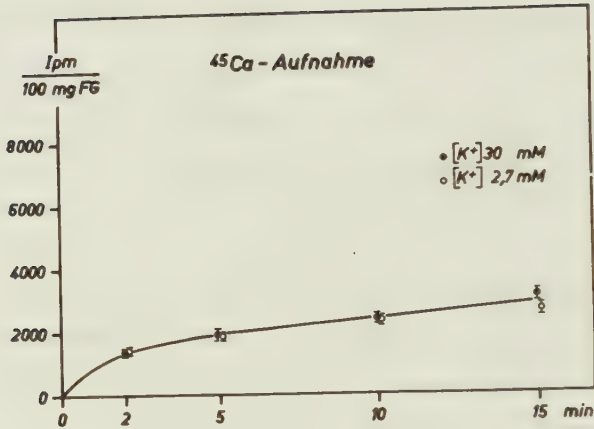


Abb. 6

^{45}Ca -Aufnahme in linke Herzohren von Meerschweinchen bei 2,7 mM K^+ und 30 mM K^+ in der Tyrodelösung. Ordinate: aufgenommene Aktivität, bezogen auf das Feuchtgewicht der Präparate ($\frac{\text{Ipm}}{100 \text{ mg FG}}$). Auf der Abszisse ist die Aufenthaltsdauer der Präparate in ^{45}Ca -haltiger Badlösung aufgetragen. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 13 bis 20.

Aufladezeit (min)	Ca-Konzentrationen im Gewebe		
	2,7 mM K ⁺	30 mM K ⁺	
2	0,34 ± 0,01 (13)	0,32 ± 0,01 (20)	n.s.
5	0,31 ± 0,01 (13)	0,30 ± 0,01 (20)	n.s.
10	0,33 ± 0,02 (14)	0,30 ± 0,02 (20)	n.s.
15	0,30 ± 0,02 (15)	0,31 ± 0,01 (20)	n.s.

Tab. 8

Ca-Konzentrationen im Gewebe in $\mu\text{Äq}/100 \text{ mg}$ Feuchtgewicht bei verschiedenen langen Aufenthalten in ^{45}Ca -haltigen Tyrodelösungen mit 2,7 mM K⁺ und 30 mM K⁺. Angegeben sind die Mittelwerte ± mittlere Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Einzelwerte an (n.s. = nicht signifikant).

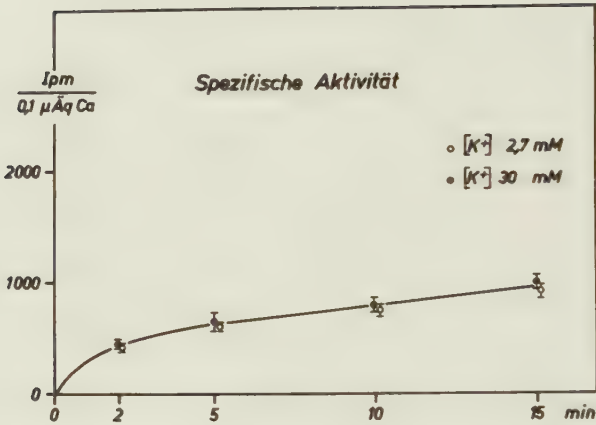


Abb. 7

^{45}Ca -Aufnahme in linke Herzohren von Meerschweinchen bei 2,7 mM K^+ und 30 mM K^+ in der Tyrodelösung. Auf der Ordinate: aufgenommene Aktivität, bezogen auf den Ca-Gehalt im Gewebe ($\frac{I_{pm}}{0,1 \mu\text{Äq Ca}}$). Auf der Abszisse ist die Aufenthaltsdauer der Präparate in ^{45}Ca -haltiger Badlösung aufgetragen. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 13 bis 20.

Abb. 8 zeigt das Ergebnis dieser Versuche: nach einer in den ersten Minuten schnell verlaufenden Markierung der Herzmuskel, erfolgt die ^{45}Ca -Aufnahme zwischen der 5 und 15 min bedeutend langsamer. Unter der Einwirkung von Adrenalin war die ^{45}Ca -Aufnahme signifikant gesteigert. Die Berechnung der spezifischen Aktivität in den Vorhöfen (Abb. 9) ergab zu allen Zeitpunkten des Verweilens der Präparate in der ^{45}Ca -haltigen Versuchslösung unter Adrenalin signifikant höhere Werte als unter Kontrollbedingungen.

Die Ca-Konzentrationen des Gewebes blieben bei diesen Versuchen konstant (Tab. 9).

Aufladezeit (min)	Ca ⁺⁺ -Konzentration des Gewebes		
	Kontrollen	Adrenalin(5×10^{-6} g/ml)	
2	0,35 $\pm$ 0,02 (9)	0,32 $\pm$ 0,02 (9)	n.s.
5	0,33 $\pm$ 0,02 (9)	0,34 $\pm$ 0,02 (12)	n.s.
10	0,31 $\pm$ 0,02 (8)	0,28 $\pm$ 0,01 (12)	n.s.
15	0,33 $\pm$ 0,02 (9)	0,28 $\pm$ 0,02 (11)	n.s.

Tab. 9

Ca-Konzentrationen im Gewebe in $\mu\text{Äq}/100$ mg Feuchtgewicht bei verschiedenen langen Aufenthalten in ^{45}Ca -haltiger Badlösung ($K = 30$ mM) unter Kontrollbedingungen und unter der Einwirkung von Adrenalin (5×10^{-6} g/ml). Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Einzelwerte an (n.s. = nicht signifikant)

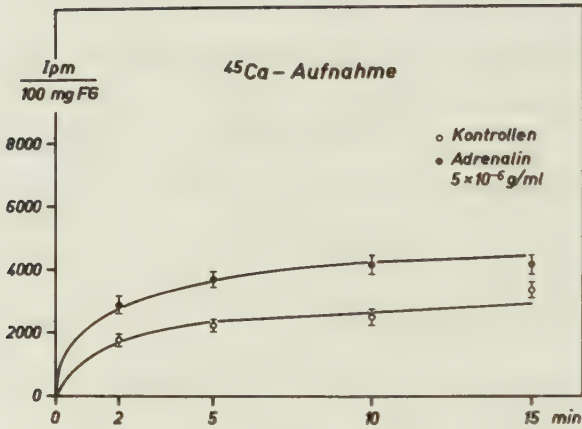


Abb. 8

^{45}Ca -Aufnahme in linke Herzohren von Meerschweinchen (K-Gehalt der Tyrodelösung = 30 mM) unter der Einwirkung von Adrenalin ($5 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$) und unter Kontrollbedingungen. Ordinate: aufgenommene Aktivität, bezogen auf das Feuchtgewicht der Präparate ($\frac{\text{Ipm}}{100 \text{ mg FG}}$). Abszisse: Aufenthaltsdauer in ^{45}Ca -haltiger Tyrodelösung. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 14 bis 20. Irrtumswahrscheinlichkeit: nach 2 min $P = 0,005$; nach 5 min $P = 0,005$; nach 10 min $P = 0,001$; nach 15 min $P = 0,05$.

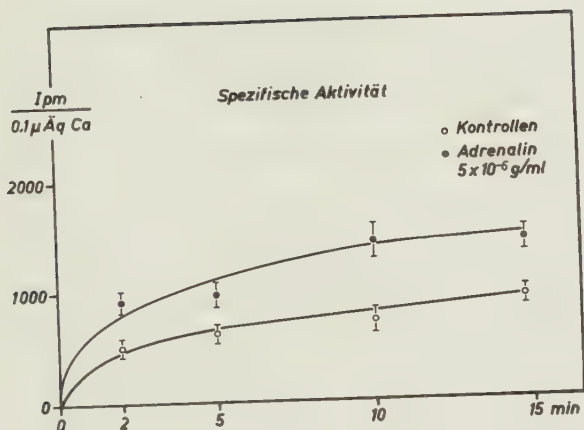


Abb. 9

^{45}Ca -Aufnahme in linke Herzhohren von Meerschweinchen (K-Gehalt der Tyrodelösung) = 30 mM) unter der Einwirkung von Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) und unter Kontrollbedingungen. Ordinate: aufgenommene Aktivität, bezogen auf den Ca-Gehalt des Gewebes ($\frac{\text{Ipm}}{0,1 \mu\text{Äq Ca}}$) (= spezifische Aktivität). Auf der Abszisse ist die Aufladedauer aufgetragen. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 9 bis 12. Irrtumswahrscheinlichkeit: nach 2 min $P = 0,02$; nach 5 min $P = 0,05$; nach 10 min $P = 0,01$; nach 15 min $P = 0,005$.

Um die unterschiedlichen Geschwindigkeiten, mit der das ^{45}Ca in der Zelle von Adrenalin-behandelten Herzohren und bei Kontrollen austauscht, noch zu verdeutlichen, wurde die intracelluläre spezifische Aktivität für die 15 min-Werte errechnet.

Nach 15 min Aufenthalt der unter der Einwirkung von Adrenalin stehenden Vorhöfe in der radioaktiven Tyrodelösung waren 24,8% des cellulären Calcium markiert, gegenüber 5,1% bei den Kontrollen. Die geringe Markierung bei den Kontrollen ist bei Betrachten von Abb. 9 nur schwer zu verstehen; der Unterschied erklärt sich aus der Berücksichtigung des Extracellulär-raumes mit 30 ml/100 g Vorhofsgewebe. Diese Berechnung der intracellulären spezifischen Aktivität wurde mit den Mittelwerten der Einzelwerte ausgeführt.

Die halblogarithmische Darstellung der Versuchsergebnisse gestattete eine annähernde Kurvenanalyse. Danach betrug die Halbwertszeit ($t_{0,5}$) der ^{45}Ca -Aufnahme unter Adrenalin 5,2 min, bei den Kontrollen dagegen 6,7 min.

2. ^{45}Ca -Abgabe

Zur Messung der Abgabe der ^{45}Ca -Aktivität unter Adrenalin und Kontrollbedingungen wurden die Präparate zunächst 60 min lang in ^{45}Ca -haltiger Tyrodelösung "aufgeladen", darauf verschieden lange Zeiten (5, 10,

20, 30 min) in inaktive K-Tyrodellösung (K-Gehalt = 30 mM) umgehängt. Abb. 10 zeigt das Ergebnis: Unter der Einwirkung von Adrenalin nahm die ^{45}Ca -Aktivität bedeutend schneller ab, als unter Kontrollbedingungen. Der Unterschied ist signifikant.

Da die Ca-Konzentrationen im Gewebe während des Versuches konstant blieben (Tab. 10), fand sich auch bei den mit Adrenalin behandelten Vorhöfen gegenüber den Kontrollen eine signifikant schnellere Verringerung der spezifischen Aktivität (Abb. 11).

Entladezeit (min)	Ca-Konzentration des Gewebes		
	Kontrollen	Adrenalin (5×10^{-6} g/ml)	
0	$0,31 \pm 0,01$ (12)		
5	$0,31 \pm 0,01$ (9)	$0,32 \pm 0,02$ (12)	n.s.
10	$0,30 \pm 0,01$ (9)	$0,32 \pm 0,01$ (12)	n.s.
20	$0,27 \pm 0,02$ (9)	$0,31 \pm 0,01$ (12)	n.s.
30	$0,29 \pm 0,02$ (9)	$0,29 \pm 0,01$ (12)	n.s.

Tab. 10

Ca-Konzentrationen im Gewebe in $\mu\text{Äq}/100$ mg Feuchtgewicht bei verschiedenen langen Aufenthalten in inaktiver K-Tyrodellösung ($\text{K}^+ = 30$ mM) unter Kontrollbedingungen und mit Adrenalin (5×10^{-6} g/ml). Die Muskel wurden vorher eine Stunde lang in ^{45}Ca -haltiger Tyrodellösung aufgeladen. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Einzelwerte in Klammern (n.s. = nicht signifikant).

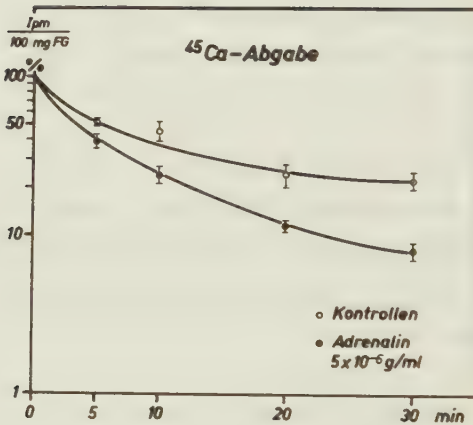


Abb. 10

^{45}Ca -Abgabe aus linken Herzhöhlen von Meerschweinchen unter der Einwirkung von Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) und Kontrollbedingungen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Präparate in inaktiver K-Tyrodellösung (K-Gehalt = 30 mM). Ordinate: Impulse/min, bezogen auf das Feuchtgewicht der Präparate ($\frac{\text{Ipm}}{100 \text{ mg FG}}$) in Prozent des Ausgangswertes an cellulären Impulsen nach 60 min Aufladedauer. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 9 bis 12. Irrtumswahrscheinlichkeit: nach 5 min $P = 0,02$; nach 10 min $P = 0,005$; nach 20 min $P = 0,005$; nach 30 min $P = 0,001$. Halblogarithmische Darstellung.

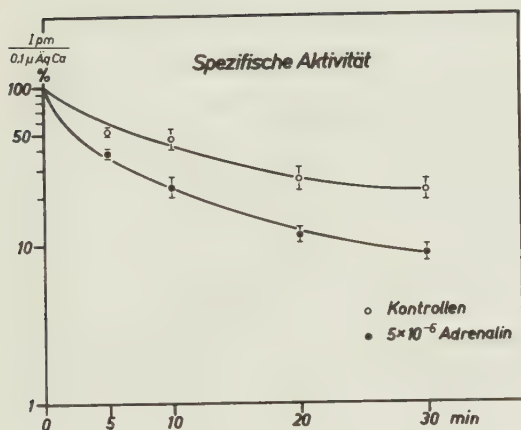


Abb. 11

^{45}Ca -Abgabe aus linken Herzohren von Meerschweinchen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Präparate in inaktiver Tyrodelösung nach 60 min dauerndem Aufenthalt in ^{45}Ca -haltiger Badlösung (K-Gehalt = 30 mM) unter Adrenalineinwirkung (5×10^{-6} g/ml) und unter Kontrollbedingungen. Ordinate: Impulse/min, bezogen auf den Ca-Gehalt des Gewebes ($\frac{I_{\text{pm}}}{0,1 \mu\text{Aq Ca}}$) (= spezifische Aktivität) in Prozent des Ausgangswertes der spezifischen Aktivität nach 60 min Aufladedauer. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 9 bis 12. Irrtumswahrscheinlichkeit: nach 5 min $P = 0,005$; nach 10 min $P = 0,005$; nach 20 min $P = 0,001$; nach 30 min $P = 0,001$. Halblogarithmische Darstellung.

In weiteren Versuchen sollte geklärt werden, ob kontrahierende linke Herzohren von Meerschweinchen (elektrische Reizung von 60 Impulsen/min) eine höhere ^{45}Ca -Umsatzgeschwindigkeit aufweisen, als ruhende.

Wie aus Abb. 12 ersichtlich, nehmen kontrahierende Vorhöfe signifikant schneller ^{45}Ca aus der Versuchslösung auf, als ruhende. Während dieser Versuche änderten sich die Ca-Konzentrationen im Gewebe nicht (Tab. 11), folglich war auch die spezifische Aktivität bei den kontrahierenden Vorhöfen signifikant gesteigert (Abb. 13).

Berechnungen der intracellulären spezifischen Aktivität ergaben nach 15 min bei den kontrahierenden Vorhöfen eine Markierung von 47,2%, gegenüber 4,6% bei den Kontrollen. Bei dieser Berechnung konnten nur die Mittelwerte der Einzelwerte berücksichtigt werden.

Aus den vorangegangenen Ergebnissen ergab sich die Frage, ob die ^{45}Ca -Aufnahmegeschwindigkeit bei kontrahierenden Vorhöfen in normaler Tyrodelösung größer sei, als bei Präparaten, die während der K-Depolarisation unter der Einwirkung von Adrenalin wieder der elektrischen Reizung folgten.

Eine Gruppe linker Herzohren wurde zunächst 15 min lang in K-Tyrodelösung depolarisiert, dann in ^{45}Ca -haltige normale Tyrodelösung umgehängt und dort 5, 10 und 15 min "aufgeladen". Eine zweite Gruppe kam aus der inaktiven

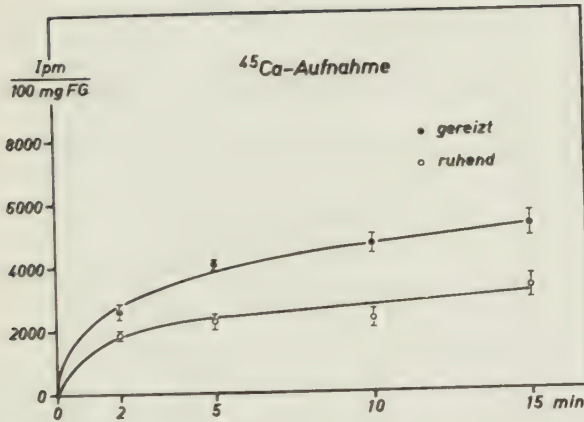


Abb. 12

^{45}Ca -Aufnahme in ruhende und kontrahierende linke Herzohren von Meerschweinchen in Abhängigkeit von der Aufenthaltsdauer der Präparate in ^{45}Ca -haltiger Tyrodelösung. Ordinate: Impulse/min, bezogen auf das Feuchtgewicht der Präparate ($\frac{\text{Ipm}}{100 \text{ mg FG}}$). Abszisse: Aufladedauer in min. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 3 bis 8. Irrtumswahrscheinlichkeit: nach 5 min $P = 0,001$; nach 10 min $P = 0,001$; nach 15 min $P = 0,01$.

Aufladezeit (min)	Ca-Konzentrationen im Gewebe		
	ruhend	kontrahierend	
2	0,32 $\pm$ 0,03 (3)	0,31 $\pm$ 0,02 (8)	n.s.
5	0,31 $\pm$ 0,01 (5)	0,29 $\pm$ 0,01 (8)	n.s.
10	0,28 $\pm$ 0,01 (6)	0,31 $\pm$ 0,02 (8)	n.s.
15	0,30 $\pm$ 0,02 (6)	0,29 $\pm$ 0,01 (8)	n.s.

Tab. 11

Ca-Konzentrationen des Gewebes ruhender und kontrahierender linker Herzohren von Meerschweinchen in $\mu\text{Äq}/100$ mg Feuchtgewicht. Die Präparate wurden vorher 15 min in ^{45}Ca -haltiger Tyrode aufgeladen. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der Einzelwerte an (n.s. = nicht signifikant).

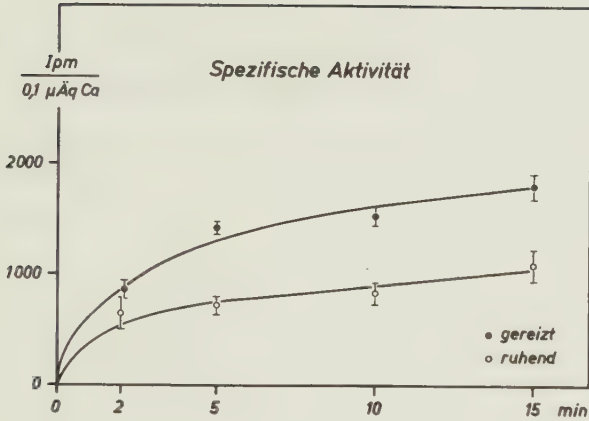


Abb. 13

^{45}Ca -Aufnahme in ruhende und kontrahierende linke Herzohren von Meerschweinchen. Ordinate: Impulse/min, bezogen auf den Ca-Gehalt des Gewebes ($\frac{\text{Ipm}}{0,1 \mu\text{Äq Ca}}$). Abszisse: Aufenthaltsdauer der Präparate in der ^{45}Ca -haltigen Tyrodelösung. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Anzahl der Einzelwerte: 3 bis 8. Irrtumswahrscheinlichkeit: nach 5 min $P = 0,001$; nach 10 min $P = 0,001$; nach 15 min $P = 0,005$.

K-Tyrodelösung in ein Organbad, daß ^{45}Ca -haltige K-Tyrodelösung (K-Gehalt = 30 mM) und Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) enthielt. Beide Gruppen wurden elektrisch gereizt (60 Impulse/min) - alle Vorhöfe kontrahierten also während des Aufenthaltes im "aktiven" Bad. Unter diesen Bedingungen unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant (Tab. 12).

Aufladedauer (min)	Impulse/min/100 mg Feuchtgewicht normale Tyrodelös.	K-Tyrodelös.	Adrenalin
5	2728 $\pm$ 200 (4)	3855 $\pm$ 552 (6)	n.s.
10	4190 $\pm$ 805 (4)	4318 $\pm$ 699 (5)	n.s.
15	5395 $\pm$ 499 (4)	5089 $\pm$ 362 (7)	n.s.

Tab. 12

^{45}Ca -Aufnahme in linke Herzohren von Meerschweinchen, bezogen auf das Feuchtgewicht der Präparate unter Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) in ^{45}Ca -haltiger K-Tyrodelösung (K-Gehalt = 30 mM). Die Vergleichsgruppe kontrahiert in normaler aktiver Tyrodelösung. Beide Gruppen wurden vorher 15 min lang in K-Tyrodelösung depolarisiert. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ mittlere Fehler der Mittelwerte. Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der Einzelwerte an (n.s. = nicht signifikant).

Diskussion

Nach NIEDERGERKE 1959 und 1963 kommt es an perfundierten Froschventrikeln dann zu einer Steigerung der ^{45}Ca -Aufnahme aus der Perfusionsflüssigkeit, wenn diese Na-frei oder wenn dieser zusätzlich KCl zugegeben wird, und damit die erregbare Membran bei konstanter Na-Konzentration depolarisiert wird. Er deutet seine Ergebnisse im Sinne eines antagonistisch wirkenden Ca^{++} - Na^{+} -Trägersystems. Demgegenüber fanden EHMER, LÜLLMANN u. WOLLERT 1965 an linken Herzohren von Meerschweinchen keinen Einfluß auf die ^{45}Ca -Aufnahme und den cellulären Ca-Gehalt bei Depolarisation mit einer Tyrodelösung, in der das ganze Natrium isotonisch durch KCl ersetzt war, so daß eine Gesamtkonzentration von 137 mM K^{+} resultierte.

In den vorliegenden Versuchen wurde an linken Herzohren von Meerschweinchen, die durch Erhöhung des K-Gehaltes der Tyrodelösung auf 30 mM depolarisiert waren (ohne gleichzeitige Erniedrigung der Na-Konzentration keine vermehrte Aufnahme von ^{45}Ca gefunden. Nach SHANES und BIANCHI 1959 ist am Froschsartorius die Ca-Aufnahme besonders zu Beginn der Depolarisation gesteigert. Zu diesem Zeitpunkt soll an der Faseroberfläche sitzendes Calcium aktiviert werden (HODGKIN u. HOROWICZ 1960) und in das Zellinnere zur Aktivierung kontraktile Faser gelangen. Obwohl in

den eigenen Versuchen bereits vom Beginn der Depolarisation (2 min) Meßwerte vorliegen, konnten wir keinen Hinweis auf einen während der Depolarisation einsetzenden Ca-Einstrom finden. Neben dem Calcium an der äußeren Zellmembran gibt es in der Herzmuskelzelle nach KLAUS u. LÜLLMANN 1964 noch folgende Ca-Fraktionen: 1) das im Myoplasma frei bewegliche und leicht austauschbare Calcium. 2) Eine relativ fest gebundene Fraktion, die während eines mehrstündigen Versuches nicht markiert werden kann. 3) das in den intracellulären Speichern des endoplasmatischen Reticulums reversibel gebundene Calcium, das nur während des Erregungsablaufes in einem schnellen Austausch mit dem myoplasmatischen Calcium steht.

Wir möchten aus unseren Ergebnissen nun schließen, daß die an der Faseroberfläche sitzende Calcium-Fraktion bei der Depolarisation der Membran klein ist und sehr schnell austauscht und deshalb unter diesen Bedingungen von der Markierung der anderen Calcium-Fraktionen überdeckt wird.

Die Ursache der K^+ -Lähmung des Myocards ist bekanntlich in dem Absinken des Membranpotentials zu sehen (ANTONI, ENGSTFELD u. FLECKENSTEIN 1961). Bei Erhöhung der extracellulären K-Konzentration von 2,68 mM auf 137 mM sinkt das Membranpotential bei isolierten linken Herzhoren von Meerschweinchen auf -12 bis -18 mV (EHMER, LÜLLMANN u. WOLLERT 1965).

Unter diesen Bedingungen kann Adrenalin auch in hohen Dosen (1×10^{-5} g/ml) die Kontraktionskraft des so gelähmten Herzmuskels nicht restituieren. Die ^{45}Ca -Aufnahmegeschwindigkeit erwies sich gegenüber den Kontrollen als leicht gehemmt; da aber unter Adrenalin ein geringer (nicht signifikanter) Ca-Nettoverlust stattgefunden hatte, war die spezifische Aktivität bei beiden Gruppen gleich. Dagegen zeigte sich bei Messung der ^{45}Ca -Abgabe mit Hilfe der Varianzanalyse unter Adrenalin eine deutliche Hemmung der Abgabe-Geschwindigkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1%. Eine Deutung dieses Befundes ist zur Zeit nicht möglich.>

Die Ursache der Abnahme der Kontraktionsamplitude nach einer Vorbehandlung mit 137 mM K^+ möchten wir als Ausdruck einer gewissen "Ermüdung" der Muskelzellen sehen, Adrenalin kann diesen Prozeß offensichtlich aufhalten. Eine völlig andere Situation lag nun bei Erhöhung der K-Konzentration der Tyrodelösung auf 30 mM ohne gleichzeitige Verringerung der Na-Konzentration vor. Unter diesen Bedingungen liegt das Membranpotential an Purkinje-Fasern von Schafsherzen etwa zwischen -30 und -40 mV (WEIDMANN 1956).

Nach Befunden von ANTONI, ENGSTFELD u. FLECKENSTEIN 1961 kommt es bei einer Steigerung des K-Gehaltes in der Tyrodelösung von 2,68 auf 12 bis 23 mM zu einer

Lähmung des Myocards und durch Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) zu einer Wiederherstellung der Kontraktionskraft und Erregungsfortleitung. Dabei sahen die Autoren eine selektive Restitution des Overshoot-Mechanismus ohne gleichzeitige Erhöhung des Membranpotentials und ohne Beeinflussung der Anstiegssteilheit des Aktionspotentials. Sie schlossen daraus, daß die betreffende Wirkung von Adrenalin in einer Steigerung des Na^+ -Gradienten durch Stimulation des aktiven Kationentransportes besteht. Dann müßte aber mit Hilfe von radioaktiv markiertem Na eine Vermehrung der Na-Aufnahme unter Adrenalin nachweisbar sein. Nach HAAS u. GLITSCH 1963 kommt es nur zu einer geringfügigen Mehraufnahme von Natrium unter der Einwirkung von Adrenalin. Demgegenüber konnte in den vorliegenden Versuchen eine beträchtliche Steigerung des Ca-Umsatzes nachgewiesen werden.

Die in einer Tyrodelösung mit einem K-Gehalt von 30 mM depolarisierten linken Herzhoren von Meerschweinchen folgten unter der Einwirkung von Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) wieder der elektrischen Reizung von 60 Impulsen/min. Es konnte gezeigt werden, daß diese Wirkung von Adrenalin verbunden ist mit einer Vergrößerung der ^{45}Ca -Aufnahme und Abgabe-Geschwindigkeit. Dabei änderten sich die Ca-Konzentrationen des Gewebes nicht, dies bedeutet: Das celluläre Calcium wird schneller ausgetauscht.

Wenn die funktionelle Kopplung zwischen dem Erregungsablauf an der äußeren Zellmembran und der Kontraktion der Myofibrillen durch Calcium vermittelt wird (wie z.B. von SANDOW 1952 angenommen), ist zu erwarten, daß bei Tätigkeit der Calcium-Stoffwechsel der Herzmuskelzelle erhöht ist. Entsprechend fanden WINEGRAD u. SHANES 1962 bei elektrisch gereizten Vorhöfen von Meerschweinchen die Aufnahme von ^{45}Ca stark vermehrt. NIEDERGERKE 1963 demonstrierte am Froschmyocard eine deutliche Abhängigkeit der ^{45}Ca -Aufnahme vom Tätigkeitsgrad. GROSSMANN u. FURCHGOTT wiesen einen Einfluß der Reizfrequenz auf die Aufnahme und Abgabe von ^{45}Ca an Vorhöfen von Meerschweinchen nach. Schließlich konnten HODITZ u. LÜLLMANN zeigen, daß kontrahierende linke Herzohren von Meerschweinchen eine höhere ^{45}Ca -Umsatzgeschwindigkeit und eine gesteigerte Markierbarkeit des cellulären Calcium aufweisen. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen an elektrisch gereizten linken Vorhöfen von Meerschweinchen (60 Impulse/min) stehen in guter Übereinstimmung mit den Befunden der oben genannten Autoren.

Wir untersuchten ferner die Frage, ob der Ca-Umsatz kontrahierender Vorhofsmuskulatur nach 15 min dauernder K-Depolarisation größer ist als bei Herzohren, die noch in dem K-reichen Milieu unter dem Einfluß von Adrenalin der Reizung folgten. Dabei fanden wir keinen Unterschied in der ^{45}Ca -Aufnahme.

Aus den vorliegenden Ergebnissen über den Ca-Umsatz möchten wir annehmen, daß durch Adrenalin bei den K-depolarisierten Vorhöfen ein Prozeß angeregt wird, ähnlich jenem bei der Kontraktion von Herzmuskel unter normalen Bedingungen.

Eine weitere Hauptwirkung bei der Aufhebung der K-Lähmung durch Adrenalin bestand in der überschießenden Restitution der Kontraktilität - diesen Befund hatten ANTONI, ENGSTFELD u. FLECKENSTEIN 1961 ebenfalls schon erhoben. Sie deuteten diese Wirkung als einen Eingriff in den Mechanismus der elektromechanischen Kopplung, konnten aber auf Grund ihrer Ergebnisse eine detaillierte Deutung nicht geben. Calcium soll das Bindeglied bei der Kopplung zwischen dem Erregungsablauf an der äußeren Zellmembran und der Kontraktion der Myofibrillen sein (z.B. SANDOW 1952). Nach den Vorstellungen von REUTER 1965 steigert Adrenalin die Membranpermeabilität für Ca-Ionen. Wie in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen, steigert Adrenalin auch am K-depolarisierten Herzmuskel den Ca-Umsatz, kann also somit in den Prozeß der elektromechanischen Kopplung eingreifen.

Somit dürfte die Steigerung der Kontraktionsamplitude nach Aufhebung der K-Lähmung durch Adrenalin als Ausdruck eines erhöhten Ca-Transportes durch die Zellmembran zu verstehen sein.

Zusammenfassung

An linken Herzohren von Meerschweinchen wurde der Einfluß von Adrenalin auf das Verhalten des cellulären Calcium während der K-Depolarisation mit 137 mM und 30 mM K^+ untersucht.

1. Bei 137 mM K^+ zeigte sich kein Einfluß von Adrenalin (1×10^{-5} g/ml) auf den Rückgang der K-Kontraktur und der Kontraktionskraft nach Wechsel auf eine Kontrolllösung. ^{45}Ca -Aufnahme und Abgabe-Geschwindigkeit waren unter Adrenalineinwirkung leicht gehemmt.

2. In einer Tyrodelösung mit einem K-Gehalt von 30 mM kommt es zu einer Lähmung der elektrisch gereizten Präparate. Dabei zeigte sich kein Einfluß auf die ^{45}Ca -Aufnahme gegenüber einer Gruppe von Vorhöfen, die in einer normalen Tyrodelösung "aufgeladen" wurden (K-Gehalt : 2,68 mM).

3. Adrenalin (5×10^{-6} g/ml) kann die besagte K-Lähmung sehr schnell aufheben. Diese Wirkung ist verbunden mit einer beträchtlichen Steigerung des Ca-Umsatzes.

4. Elektrisch gereizte Präparate (60 Impulse/min) zeigten gegenüber ruhenden Vorhöfen eine ähnlich große Steigerung des Ca-Umsatzes.

5. Aus den vorliegenden Befunden geht hervor, daß die Restitution der Kontraktionskraft des K-gelähmten Herzmuskels eng verbunden ist mit einer Erhöhung des Ca-Umsatzes.

Literaturverzeichnis

ANTONI, H., G. ENGSTFELD u. A. FLECKENSTEIN:

Die Restitution der Erregungsfortleitung und Kontraktionskraft des K^+ -gelähmten Frosch- und Säugerhermyocards durch Adrenalin.

Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 273,145,1961

BAUER, K., H. LÜLLMANN u. R.M. RICHTER:

Die Aufnahme von Methylsulfat-Ionen in die Vorhofsmuskulatur von Meerschweinchen.

Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 277,48,1963

BIANCHI, P. and A.M. SHANES:

Calcium influx in skeletal muscle at rest, during activity, and during potassium contracture.

J.gen.Physiol. 42, 803, 1959

BRECHT, K., K. BARBEY, W. KUTSCHA u. P. PAUSCHINGER:

Tetanus und Kontraktur bei der Verkürzung quergestreifter schneller und langsamer Muskeln in isotonischer KCl-Lösung und ihre Abhängigkeit von der Ca-Konzentration.

Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 273,130,1961

BRECHT, K. u. P. PAUSCHINGER:

Über die Beeinflussung der elektromechanischen Kopplung durch Ca-Ionen.

Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 275,376,1962

BRECHT, K., P. PAUSCHINGER u. W. KUTSCHA:

Kontraktur, Zuckung und Calcium.

Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 277,178,1963

EHMER, A., H. LÜLLMANN u. U. WOLLERT:

Das Verhalten des cellulären Calcium unter Depolarisation mit Kalium am Herzmuskel von Meerschweinchen. Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak. 250, 245, 1965

FISHER, R.A.:

Statisticals methods for research workers. Edingburgh, Oliver and Boyd, 12. Edt. 1954

GOODFORD, P.J. and H. LÜLLMANN:

The uptake of ethanesulphonate- ^{35}S ions by muscular tissue. J. Physiol. (London) 161, 54, 1962

GROSSMANN, A. and R.F. FURCHGOTT:

The effects of frequency of stimulation and calcium on ^{45}Ca exchange and contractility on the isolated guinea-pig auricle. J.Pharm.exp.Ther. 143, 120, 1964

GROSSMANN, A. and R.F. FURCHGOTT:

The effects of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig auricle. J.Pharm.exp.Ther. 145, 162, 1964

HAAS, H. u. G.H. GLITSCH:

Einfluß des Adrenalins auf den Na- und K-Austausch am Froschvorhof. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 178, 12, 1963

HEILBRUNN, A.L. and F.J. WIERCINSKI:

The action of various cations on muscle protoplasm. J.cell.comp.Physiol. 29, 15, 1947

HODGKIN, A.L. and P. HOROWICZ:

Potassium contractures in single muscle fibres.
J. Physiol. (London) 153, 386, 1960

HODGKIN, A.L. and R.D. KEYNES:

Movements of labelled calcium in squid giant axons.
J. Physiol. (London) 138, 253, 1957

HODITZ, H. u. H. LÜLLMANN:

Die Calcium-Umsatzgeschwindigkeit ruhender und
kontrahierender Vorhofsmuskulatur in vitro.
Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie 280, 22, 1964

KLAUS, W.:

Eine Mikromethode zur serienmäßigen Calciumbe-
stimmung in kleinen Gewebeproben.
Klin. Wschr. 40, 1123, 1962

KLAUS, W. u. H. LÜLLMANN:

Calcium als intracelluläre Überträgersubstanz und
die mögliche Bedeutung dieses Mechanismus für pharma-
kologische Wirkungen.
Klin. Wschr. 42, 253, 1964

LINDMAR, R. u. E. MUSCHOLL:

Die Wirkung von Pharmaka auf die Elimination von
Noradrenalin aus der Perfusionsflüssigkeit und die
Noradrenalinaufnahme in das isolierte Herz.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.u.Pharmak.
247, 469, 1964

LÜTTGAU, H.CH. and R. NIEDERGERKE:

The antagonism between Ca and Na on the frog's heart.
J. Physiol. (London) 143, 486, 1958

NIEDERGERKE, R.:

The potassium chloride contractures of the heart and its modification by calcium.

J. Physiol. (London) 134, 584, 1956

NIEDERGERKE, R.:

Calcium and the activation of contraction.

Experientia 15, 128, 1959

NIEDERGERKE, R.:

Movements of Ca in frog heart ventricles at rest and during contractures.

J. Physiol. (London) 167, 515, 1963

NIEDERGERKE, R.:

Movements of Ca in beating ventricles of the frog heart.

J. Physiol. (London) 167, 551, 1963

REITER, M.:

Die Beziehungen von Calcium und Natrium zur inotropen Glycosidwirkung.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak.

245, 487, 1963

REUTER, H.:

Über den Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofs unter der Einwirkung von Adrenalin.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak.

247, 330, 1964

REUTER, H.:

Über die Wirkung von Adrenalin auf den cellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofs.

Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.u.Pharmak. im Druck

RINGER, S.:

A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart.

J. Physiol. (London) 4, 29, 1883

SANDOW, A.:

Excitation-contraction coupling in muscular response.

Yale J. Biol. Med. 25, 176, 1952

SCHAECHTLIN, G. u. H.C.H. LÜTTGAU:

Der Einfluß von Calcium und Natrium auf die Kontraktion des M.rectus abdominis des Frosches.

Helv.Physiol. Acta 18, C 91, 1960

WALKER, J.M.G. and M. WEATHERALL:

Calcium in relation to the actions of ouabain and adrenaline on the heart.

Brit.J.Pharmacol. 23, 66, 1964

WEIDMANN, S.:

Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser.

Bern, Hans Huber, 1956

WEIDMANN, S.:

Effect of increasing the calcium concentration during a single heart-beat.

Experientia 15, 128, 1959

WILLBRANDT, W. u. H. KOLLER:

Die Calcium-Wirkung am Froschherzen als Funktion des Ionengleichgewichts zwischen Zellmembran und Umgebung.

Helv.Physiol.Acta 6, 208, 1948

WINEGRAD, S.:

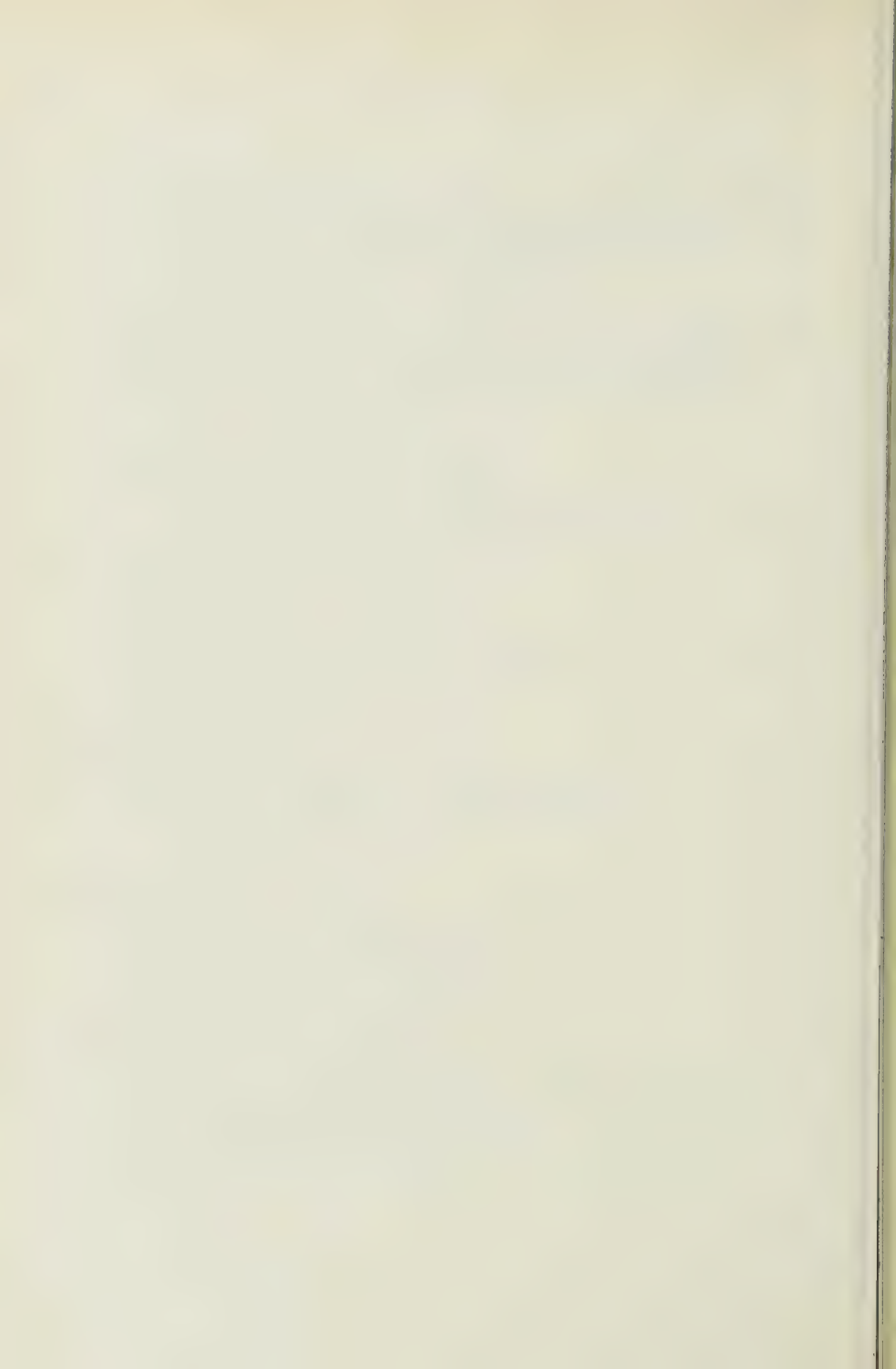
The possible role of calcium in excitation-contraction coupling of heart muscle.

Circulation 24, 523, 1961

WINEGRAD, S. and A.M. SHANES:

Calcium flux and contractility in guinea pig atria.

J.gen.Physiol. 45, 371, 1962



Lebenslauf

Am 6. August 1939 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Hans Prignitz und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Leesch, in Köthen, Krs. Dessau geboren. In Schwerin/Mecklbg. besuchte ich die Volksschule, anschließend die Oberschule bis zum Abitur im Frühjahr 1957. Im gleichen Jahr verließ ich die DDR und begann mit dem Wintersemester 1958 das Medizinstudium an der Universität Mainz. Dort legte ich im Frühjahr 1961 die Ärztliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1964 die Ärztliche Prüfung ab.

Seit dem 1. September 1964 arbeite ich als Medizinalassistent am Pharmakologischen Institut der Universität Mainz.

